

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6772133号
(P6772133)

(45) 発行日 令和2年10月21日(2020.10.21)

(24) 登録日 令和2年10月2日(2020.10.2)

(51) Int.Cl.	F I	
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12	
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

請求項の数 15 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-526358 (P2017-526358)	(73) 特許権者	309007911
(86) (22) 出願日	平成28年6月28日 (2016.6.28)		サントリーホールディングス株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2016/069084		大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号
(87) 国際公開番号	W02017/002786	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成29年1月5日 (2017.1.5)		弁理士 小野 新次郎
審査請求日	平成31年1月30日 (2019.1.30)	(74) 代理人	100118902
(31) 優先権主張番号	特願2015-133447 (P2015-133447)		弁理士 山本 修
(32) 優先日	平成27年7月2日 (2015.7.2)	(74) 代理人	100106208
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴
		(72) 発明者	鈴木 寿栄
			京都府相楽郡精華町精華台8-1-1 サ ントリーワールドリサーチセンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 G L P - 2 分泌促進用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有する G L P - 2 分泌促進用組成物であって、

前記環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロパルチルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-Hi

10

20

s)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、前記GLP-2分泌促進用組成物。

【請求項2】

環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリンプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、請求項1に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

【請求項3】

環状ジペプチド又はその塩が、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリンプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、請求項1又は2に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

【請求項4】

環状ジペプチド又はその塩が請求項1に記載の群から選択される3つ以上を含むものである、請求項1に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

【請求項5】

環状ジペプチド又はその塩が請求項2に記載の群から選択される3つ以上を含むものである、請求項2に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

【請求項6】

腸保護作用を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載のGLP-2分泌促進用組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 7】

腸の炎症抑制作用を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 8】

腸粘膜の増殖作用を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 9】

腸粘膜のバリア機能の維持作用を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

10

【請求項 10】

消化吸収促進作用を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 11】

腸の運動抑制作用を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 12】

環状ジペプチド又はその塩が、大豆ペプチド、茶ペプチド、麦芽ペプチド、乳ペプチド、プラセンタペプチド、又はコラーゲンペプチドから得られるものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

20

【請求項 13】

環状ジペプチド又はその塩が、大豆ペプチド、又は茶ペプチドから得られるものである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 14】

G L P - 2 分泌促進により発揮される機能の表示を付した請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物。

【請求項 15】

機能の表示が、「腸の炎症を抑える」、「腸粘膜を保護する」、「腸のバリア機能を高める」、「消化吸収を助ける」、「腸の過剰な働きを抑える」、及び「腸の健康を保つ」からなる群から選択されるものである、請求項 14 に記載の G L P - 2 分泌促進用組成物

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルカゴン様ペプチド - 2 (G L P - 2) 分泌促進用組成物に関する。さらに詳しくは、アミノ酸を構成単位とする特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分とする G L P - 2 分泌促進用組成物、 G L P - 2 の分泌を促進するための特定の環状ジペプチド又はその塩の使用、及び G L P - 2 の分泌を促進する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アミノ酸が二つ結合した「ジペプチド」が機能性物質として注目されている。ジペプチドには、単体アミノ酸にない物理的、化学的性質や新たな機能を付加することが可能であり、単体アミノ酸以上の応用範囲を有するものとして期待されている。

40

【0003】

近年、ジペプチドの末端に存在するアミノ基とカルボキシル基とが脱水縮合することにより生成した環状構造を有する環状ジペプチドであるジケトピペラジン誘導体が開発されている。当該環状ジペプチドは、様々な生理活性を有することが報告されており、医療分野や薬理分野において需要が拡大することが予想されている。例えば、特許文献 1 では、2, 5 - ジケトピペラジン構造を有する環状ジペプチドが、抗鬱作用や学習意欲改善作用等を有することが報告されている。また、非特許文献 1 には、シクロヒスチジルプロリン

50

〔Cyclo(His-Pro)〕が、体温低下や食欲抑制などの中枢神経系作用や、プロラクチン分泌抑制や成長ホルモン分泌促進といったホルモン様作用などの多くの生理活性を示すことが記載され、さらにシクロロイシルグリシン〔Cyclo(Leu-Gly)〕が記憶機能改善作用を示し、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕が脂肪嗜好性抑制作用を示すとの報告もある。

【0004】

非特許文献2には、シクロトリプトファンプロリン〔Cyclo(Trp-Pro)〕が抗癌作用を示すこと、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕及びシクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕が抗菌作用を示すこと、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕が神経保護作用を示すこと、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕が記憶機能改善作用を示すこと、及びシクロチロシルプロリン〔Cyclo(Tyr-Pro)〕及びシクロフェニルアラニルプロリン〔Cyclo(Phe-Pro)〕が生物性除草剤としての作用を示すことが記載されている。

10

【0005】

また、腸保護作用に関して、ペプチド化合物である γ -グルタミルシステイン(γ -Glu-Cys)及び γ -グルタミルバリン(γ -Glu-Val)が、CaSR活性化を介して腸の炎症を抑制することが非特許文献3に開示され、 γ -グルタミルアラニン(γ -Glu-Ala)などの γ -グルタミル化合物類が重炭酸の分泌促進作用を介して消化管保護作用を示すことが特許文献2で報告されている。また、ペプチド以外の化合物においても胃酸分泌抑制作用を介して消化管保護作用を示すことが特許文献3で報告されている。また、GLP-2は腸保護因子として知られており、GLP-2アナログ製剤であるTeduglutideがクローン病等の腸疾患に有効であることが非特許文献4で報告されている。

20

【0006】

一方で、ジペプチドによるGLP-2の分泌促進作用に関する報告例は存在しない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特表2012-517998号公報

【特許文献2】WO2009/119554号公報

【特許文献3】特表2011-514348号公報

30

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Peptides, 16(1), 151-164(1995)

【非特許文献2】Chemical Reviews, 112, 3641-3716 (2012)

【非特許文献3】Biochimica et biophysica acta., 1852, 792-804 (2015)

【非特許文献4】Clinical and Experimental Gastroenterology, 7, 489-495 (2014)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の課題は、GLP-2分泌促進用組成物、GLP-2の分泌を促進するための素材の使用、及びGLP-2の分泌を促進する方法等を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題について鋭意検討した結果、特定の環状ジペプチドが顕著なGLP-2分泌促進効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

即ち、本発明は以下に関するが、これらに限定されない。

(1) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有するGLP-2分泌促進用組成物であって、

前記環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、

50

シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギンルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンルリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンルヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンルアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギンルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリンルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギンルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギンルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミンルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギンルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギンルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギンルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギンルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギンルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギンルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、前記GLP-2分泌促進用組成物。

(2) 環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギンルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンルリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンルヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンルアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギンルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリンルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギンルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギンルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕

〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミニルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、(1)に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(3) 環状ジペプチド又はその塩が請求項1に記載の群から選択される3つ以上を含むものである、(1)に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(4) 環状ジペプチド又はその塩が請求項2に記載の群から選択される3つ以上を含むものである、(2)に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(5) 腸保護作用を有する、(1)~(4)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(6) 腸の炎症抑制作用を有する、(1)~(5)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(7) 腸粘膜の増殖作用を有する、(1)~(5)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(8) 腸粘膜のバリア機能の維持作用を有する、(1)~(5)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(9) 消化吸収促進作用を有する、(1)~(5)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(10) 腸の運動抑制作用を有する、(1)~(5)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(11) 環状ジペプチド又はその塩が、大豆ペプチド、茶ペプチド、麦芽ペプチド、乳ペプチド、プラセンタペプチド、又はコラーゲンペプチドから得られるものである、(1)~(10)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(12) 環状ジペプチド又はその塩が、大豆ペプチド、又は茶ペプチドから得られるものである、(1)~(10)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(13) GLP-2分泌促進により発揮される機能の表示を付した(1)~(12)のいずれかに記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(14) 機能の表示が、「腸の炎症を抑える」、「腸粘膜を保護する」、「腸のバリア機能を高める」、「消化吸収を助ける」、「腸の過剰な働きを抑える」、及び「腸の健康を保つ」からなる群から選択されるものである、(13)に記載のGLP-2分泌促進用組成物。

(15) GLP-2の分泌を促進するための、アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド又はその塩の使用であって、

前記環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミニルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミニルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミニルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミニルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シ

10

20

30

40

50

クロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミニルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミニルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミニルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミニルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、前記使用。

10

(16) アミノ酸を構成単位とする環状ジペプチド又はその塩を有効成分として使用する、GLP-2の分泌を促進する方法であって、

20

前記環状ジペプチド又はその塩が、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミニルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミニルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリンプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミニルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミニルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミニルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミニルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロ

30

40

50

ロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上を含むものである、前記方法。

【発明の効果】

【0012】

本発明によって、非常に効果的なGLP-2分泌促進作用を有する組成物を提供することができる。また、本発明の組成物に有効成分として含まれる特定の環状ジペプチド又はその塩は安全性が高いため、本発明のGLP-2分泌促進用組成物は市場における利用価値が高いと言える。さらに、本発明のGLP-2分泌促進用組成物を摂取することによって、腸保護効果、腸の炎症抑制効果、腸粘膜の増殖効果、腸粘膜のバリア機能の維持効果、消化吸収促進効果、腸の運動抑制効果などが発揮されるため、本発明は腸保護、腸の炎症抑制、腸粘膜の増殖、腸粘膜のバリア機能の維持、消化吸収促進、腸の運動抑制などに資する新たな手段を提供するものである。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1には、大豆ペプチド、大豆ペプチド熱処理物、又はTPA添加条件下で、ヒト腸管細胞株であるNCI-H716細胞を1時間培養した後における、添加溶液中のGLP-2量を示す。

20

【図2】図2には、茶ペプチド、茶ペプチド熱処理物、又はTPA添加条件下で、ヒト腸管細胞株であるNCI-H716細胞を1時間培養した後における、添加溶液中のGLP-2量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

1. GLP-2及びGLP-2分泌促進

本明細書において、「GLP-2」とは、グルカゴン様ペプチド-2 (Glucagon-like peptide-2) を意味し、プログルカゴン由来ペプチドの一種として知られている。GLP-2は、プログルカゴンを構成する158アミノ酸のうち、カルボキシル基側末端の33アミノ酸から構成され、prohormone convertase 1/3によるプロセッシングを経て活性化される。GLP-2はGタンパク質共役型受容体に結合し、そのシグナル伝達は受容体発現細胞内のみならず、インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor: IGF-1) や迷走神経線維を介して、様々な作用を発揮する。例えば、腸の炎症抑制作用、腸粘膜の増殖作用、腸粘膜のバリア機能の維持作用、消化吸収促進作用、腸の運動抑制作用などの多様な作用が発揮され、腸管機能の恒常性維持や腸保護などに寄与する。

30

【0015】

本明細書において「GLP-2分泌促進」とは、GLP-2の分泌量を増加させることを意味する。好ましくは腸で分泌されるGLP-2の分泌量を増加させることを意味し、より好ましくは腸管内分泌細胞からのGLP-2の分泌量を増加させることを意味する。GLP-2の分泌が促進されることで、腸の炎症抑制作用、腸粘膜の増殖作用、腸粘膜のバリア機能の維持作用、消化吸収促進作用、腸の運動抑制作用などが増強され、これにより腸管機能の恒常性維持や腸保護効果などが発揮される。

40

【0016】

GLP-2の分泌量は公知の方法に従って測定することができ、例えば、ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) 法などによってGLP-2分泌量を測定できる。

【0017】

2. 環状ジペプチド

本明細書において「環状ジペプチド」とは、アミノ酸を構成単位とすることを特徴とし

50

、アミノ酸のアミノ基とカルボキシル基とが脱水縮合することにより生成したジケトピペラジン構造を有する環状ジペプチドのことをいう。尚、本明細書において、環状ジペプチド又はその塩をまとめて、単に、環状ジペプチドと称する場合がある。また、本明細書において、環状ジペプチドのアミノ酸構成が同じであれば、それらの記載順序はいずれが先でも構わなく、例えば、〔Cyclo(Met-Arg)〕と〔Cyclo(Arg-Met)〕は同じ環状ジペプチドを表すものである。

【0018】

環状ジペプチドはアミド結合を介して二個のアミノ酸の末端部分が結合しているため、分子末端部分に極性基であるカルボキシル基やアミノ基が露出している直鎖状ジペプチドと比較して脂溶性が高いという特徴を有する。そのため、環状ジペプチドは直鎖状のジペプチドと比較して、消化管透過性や膜透過性に優れる。

10

【0019】

本発明において有効成分として含有される環状ジペプチド又はその塩は、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミンルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリル〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上のものであり、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される3つ以上を有効成分とすることがより好ましい。

20

30

40

【0020】

本発明では、GLP-2分泌促進効果の観点から、有効成分として含有される環状ジペ

50

プチド又はその塩は、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミン
 ニルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-
 His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリ
 ン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクロ
 グルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(
 Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギ
 ニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シク
 ロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シ
 クロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cycl
 o(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒ
 スチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シク
 ロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Th
 r-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cycl
 o(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cy
 clo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニル
 プロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログル
 タミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクロ
 グリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕
 、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Se
 r)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群より選ばれる1つ又
 は2つ以上のものであることが好ましく、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される
 3つ以上を有効成分とすることがより好ましい。

10

20

【0021】

本発明では、GLP-2分泌促進効果の観点から、有効成分として含有される環状ジペ
 プチド又はその塩は、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミン
 ニルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-
 His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリ
 ン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクロ
 グルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(
 Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギ
 ニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シク
 ロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シ
 クロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cycl
 o(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒ
 スチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シク
 ロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Th
 r-Glu)〕、及びシクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕からなる群より選ばれる1
 つ又は2つ以上のものであることがさらに好ましく、前記環状ジペプチド又はその塩から
 選択される3つ以上を有効成分とすることがさらに好ましい。また、前記環状ジペプ
 チド又はその塩の中では、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログル
 タミルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(
 Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプ
 ロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、及
 びシクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕からなる群から選択される1
 つ又は2つ以上が好ましく、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログ
 ルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、及び/又はシクロアスパラギニルヒスチ
 ジン〔Cyclo(Asn-His)〕がより好ましい。

30

40

【0022】

本明細書において「環状ジペプチドの塩」とは、前記環状ジペプチドの薬理的に許容
 される任意の塩（無機塩及び有機塩を含む）をいい、例えば、前記環状ジペプチドのナト

50

リウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、有機酸塩（酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、安息香酸塩、ピクリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等）等が挙げられるが、これらに限定されない。環状ジペプチドの塩は、当該分野で公知の任意の方法により、当業者によって容易に調製され得る。

【0023】

本発明で用いる環状ジペプチドは、当該分野で公知の方法に従って調製することができる。例えば、化学合成法や酵素法、微生物発酵法により製造されてもよく、直鎖状ペプチドを脱水及び環化させることにより合成されてもよく、特開2003-252896号公報やJournal of Peptide Science, 10, 737-737, 2004に記載の方法に従って調製することもできる。例えば、動植物由来タンパク質を含む原料に酵素処理や熱処理を施して得られる動植物由来ペプチドを、さらに高温加熱処理することで、環状ジペプチドを豊富に含む動植物由来ペプチド熱処理物を得ることができる。

10

【0024】

3. 動植物由来ペプチド

本明細書における「動植物由来ペプチド」は特に限定されないが、例えば、大豆ペプチド、茶ペプチド、麦芽ペプチド、乳ペプチド、プラセンタペプチド、コラーゲンペプチド等を用いることができる。動植物由来のタンパク質又はタンパク質を含む原料から動植物由来ペプチドを調製して用いてもよいが、市販品を用いてもよい。

20

【0025】

3-1. 大豆ペプチド

本明細書でいう「大豆ペプチド」とは、大豆タンパク質に酵素処理や熱処理を施し、タンパク質を低分子化することによって得られる低分子ペプチドをいう。原料となる大豆（学名：Glycine max）は品種や産地などの制限なく用いることができ、粉碎品などの加工品段階のものを用いることもできる。

【0026】

3-2. 茶ペプチド

本明細書でいう「茶ペプチド」とは、茶（茶葉や茶殻を含む）抽出物に酵素処理や熱処理を施し、タンパク質を低分子化することによって得られる茶由来の低分子ペプチドをいう。抽出原料となる茶葉としては、茶樹（学名：Camellia sinensis）を用いて製造された茶葉の葉、茎など、抽出して飲用可能な部位を使用することができる。また、その形態も大葉、粉状など制限されない。茶葉の収穫期についても、所望する香味に合わせて適宜選択できる。

30

【0027】

3-3. 麦芽ペプチド

本明細書でいう「麦芽ペプチド」とは、麦芽又はその粉碎物から得られる抽出物に酵素処理や熱処理を施し、タンパク質を低分子化することによって得られる麦芽由来の低分子ペプチドをいう。原料となる麦芽ペプチドは、品種や産地などの制限なく用いることができるが、特に大麦の種子を発芽させた大麦麦芽が好適に用いられる。本明細書においては、大麦麦芽を単に「麦芽」と表記することもある。

40

【0028】

3-4. 乳ペプチド

本明細書でいう「乳ペプチド」とは、天然の乳由来の成分である乳蛋白質をアミノ酸が少なくとも数個結合した分子に分解したものである。より具体的には、ホエイ（乳清タンパク質）又はカゼイン等の乳蛋白質をプロテナーゼ等の酵素により加水分解し、これを濾過して得られる濾液を殺菌及び/又は濃縮して乾燥することにより得られるホエイペプチド、カゼインペプチド等が挙げられる。

【0029】

3-5. プラセンタペプチド

50

プラセンタとは哺乳類の胎盤のことであり、その優れた機能性から、近年、健康食品、化粧品、医薬品素材として用いられている。本明細書において「プラセンタペプチド」とは、プラセンタを酵素処理、又は亜臨界処理により可溶化、低分子化したものをいう。また、本来の意味とは異なるが、植物の胎座から得られる抽出物が胎盤由来のプラセンタと同等の生理学的効果を有するものとして健康食品、化粧品等に利用されており、これらは植物プラセンタと呼ばれる。本明細書における「プラセンタペプチド」には、植物プラセンタに酵素処理、又は亜臨界処理等を施し、可溶化、低分子化したものも含まれる。

【 0 0 3 0 】

3 - 6 . コラーゲンペプチド

本明細書でいう「コラーゲンペプチド」とは、コラーゲン又はその粉碎物を酵素処理や熱処理を施し、コラーゲンを低分子化することによって得られる低分子ペプチドをいう。コラーゲンは動物の結合組織の主要なタンパク質であり、ヒトを含めた哺乳類の身体に最も多く含まれるタンパク質である。

【 0 0 3 1 】

4 . 動植物由来ペプチド熱処理物

本明細書において「高温加熱処理」とは、100 以上の温度かつ大気圧を超える圧力下で一定時間処理することを意味する。高温高圧処理装置としては、耐圧性抽出装置や圧力鍋、オートクレーブ等を条件に合わせて用いることができる。

【 0 0 3 2 】

高温加熱処理における温度は、100 以上である限り特に限定されないが、好ましくは105 以上、110 以上、115 以上、120 以上、125 以上、130 以上、又は135 以上である。また、当該温度は、好ましくは170 以下、165 以下、160 以下、155 以下、150 以下、145 以下、又は140 以下である。典型的には、当該温度は100 ~ 170 、好ましくは110 ~ 150 、より好ましくは120 ~ 140 である。尚、この温度は、加熱装置として耐圧性抽出装置を用いた場合には抽出カラムの出口温度を測定した値を示し、加熱装置としてオートクレーブを用いた場合には、圧力容器内の中心温度の温度を測定した値を示す。

【 0 0 3 3 】

高温高圧の圧力は、大気圧を越える圧力であれば特に限定されないが、好ましくは0 . 101 MP a 以上、0 . 15 MP a 以上、0 . 2 MP a 以上、0 . 25 MP a 以上、又は0 . 3 MP a 以上である。また、当該圧力は、好ましくは0 . 79 MP a 以下、0 . 75 MP a 以下、0 . 7 MP a 以下、0 . 65 MP a 以下、0 . 6 MP a 以下、0 . 55 MP a 以下、0 . 5 MP a 以下、0 . 48 MP a 以下である。典型的には、当該圧力は0 . 101 MP a ~ 0 . 79 MP a、好ましくは0 . 101 MP a ~ 0 . 60 MP a、より好ましくは0 . 101 MP a ~ 0 . 48 MP a である。

【 0 0 3 4 】

高温加熱処理時間は、環状ジペプチドを含む処理物が得られる限り特に限定されないが、好ましくは15分~600分程度、より好ましくは30分~500分程度、さらにより好ましくは60分~300分程度である。

【 0 0 3 5 】

また、動植物由来ペプチドの高温加熱処理条件は、環状ジペプチドを含む処理物が得られる限り特に限定されないが、好ましくは[温度:圧力:時間]が[100 ~ 170 : 0 . 101 MP a ~ 0 . 79 MP a : 15分~600分]、より好ましくは[110 ~ 150 : 0 . 101 MP a ~ 0 . 60 MP a : 30分~500分]、さらにより好ましくは[120 ~ 140 : 0 . 101 MP a ~ 0 . 48 MP a : 60分~300分]である。

【 0 0 3 6 】

尚、得られた動植物由来ペプチド熱処理物に対して、所望により、濾過、遠心分離、濃縮、限外濾過、凍結乾燥、粉末化等の処理を行ってもよい。また、動植物由来ペプチド熱処理物中の特定の環状ジペプチドが所望の含有量に満たなければ、不足する特定の環状ジ

10

20

30

40

50

ペプチドについては他の動植物由来ペプチドや市販品、合成品を用いて適宜追加することもできる。

【 0 0 3 7 】

5 . G L P - 2 分泌促進用組成物

5 - 1 . 環状ジペプチド含有 G L P - 2 分泌促進用組成物

本発明の一態様は、特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分とする G L P - 2 分泌促進用組成物である。

【 0 0 3 8 】

本発明の G L P - 2 分泌促進用組成物は、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミンルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロ L - アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の環状ジペプチド又はその塩を有効成分とするものである。好ましくは、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される 3 つ以上を有効成分とするものである。

【 0 0 3 9 】

本発明は、G L P - 2 分泌促進効果の観点から、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン

〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンルアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバシルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、及びシクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕からなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩を含有することが好ましい。また、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される3つ以上を有効成分とすることがより好ましい。

10

【0040】

20

本発明は、GLP-2分泌促進効果の観点から、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンルリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンルヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンルアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバシルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、及びシクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕からなる群より選ばれる1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩を含有することがさらに好ましく、特に、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される3つ以上を有効成分とすることがさらに好ましい。

30

【0041】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物における環状ジペプチド又はその塩の含有量は、その投与形態、投与方法などを考慮し、本発明の所望の効果が得られるような量であればよく、特に限定されるものではない。例えば、大豆ペプチド、茶ペプチド、麦芽ペプチド、乳ペプチド、プラセンタペプチド、又はコラーゲンペプチドを原料として用いる場合、本発明における環状ジペプチド又はその塩の総量は、1.0 ppm / Brix以上、好ましくは10 ppm / Brix以上、より好ましくは90 ppm / Brix以上であり、 5.0×10^3 ppm / Brix以下、好ましくは 1.0×10^3 ppm / Brix以下、より好ましくは 5.0×10^2 ppm / Brix以下であり、典型的には、1.0 ppm / Brix ~ 5.0×10^3 ppm / Brix、好ましくは10 ppm / Brix ~ 1.0×10^3 ppm / Brix、より好ましくは90 ppm / Brix ~ 5.0×10^2 ppm / Brixである。また、本発明のGLP-2分泌促進用組成物におけるシクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンル

40

50

リシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミンルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、シクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕、又はそれぞれに対応する塩の含有量としては、 $0.01 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、好ましくは $0.05 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、より好ましくは $0.1 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上であり、 $5.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、好ましくは $1.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、より好ましくは $50 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下であり、典型的には、 $0.01 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 5.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、好ましくは $0.05 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 1.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、より好ましくは $0.1 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 50 \text{ ppm} / \text{Brix}$ である。

【0042】

本発明において、環状ジペプチド又はその塩の含有量は上記の通りBrix（ブリックス）あたりの量で表される。本明細書において「Brixあたりの量」は、20のショ糖溶液（ショ糖のみを溶質として含む水溶液）の質量百分率に相当する値で定められる量を意味する。尚、特に断りがない限り、本明細書において用いる「ppm」は、重量/容量（w/v）のppmを意味する。

【0043】

また、環状ジペプチド又はその塩として、合成品又は精製品を用いる場合、本発明のGLP-2分泌促進用組成物における環状ジペプチド又はその塩の総量は、特に限定されるものではないが、例えば、 $1.0 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、好ましくは $10 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、より好ましくは $90 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上であり、 $5.0 \times 10^3 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、好ましくは $1.0 \times 10^3 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、より好ましくは 5.0×1

$0.2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下であり、典型的には、 $1.0 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 5.0 \times 10^3 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、好ましくは $10 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 1.0 \times 10^3 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、より好ましくは $90 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 5.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ である。また、環状ジペプチド又はその塩として合成物又は精製品を用いる場合に、本発明の GLP-2 分泌促進用組成物に含まれる、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミンルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミンルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミンルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロ L - アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミンルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、シクログルタミンルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕、又はそれぞれに対応する塩の含有量は、特に限定されるものではないが、例えば、 $0.01 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、好ましくは $0.05 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上、より好ましくは $0.1 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以上であり、 $5.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、好ましくは $1.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下、より好ましくは $50 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 以下であり、典型的には、 $0.01 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 5.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、好ましくは $0.05 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 1.0 \times 10^2 \text{ ppm} / \text{Brix}$ 、より好ましくは $0.1 \text{ ppm} / \text{Brix} \sim 50 \text{ ppm} / \text{Brix}$ である。

【0044】

環状ジペプチド又はその塩の含有量は、公知の方法に従って測定することができる。例えば、LC-MS/MS 又は糖度計を使用することで測定することができる。

【0045】

5 - 2 . 作用メカニズム

10

20

30

40

50

GLP-2は、生体内に分布する様々な細胞、例えば、腸管内分泌細胞から分泌され、腸管神経叢などに発現するGタンパク質共役型受容体に結合し、GLP-2結合に起因したシグナル伝達を発生させる。このシグナル伝達は受容体発現細胞内のみならず、インスリン様成長因子（insulin-like growth factor：IGF-1）や迷走神経線維を介して、腸の炎症抑制、腸粘膜の増殖、腸粘膜のバリア機能の維持、消化吸収促進、腸の運動抑制等の様々な作用を発揮し、これにより腸管機能の恒常性維持効果や腸保護効果が得られる（非特許文献5）。従って、GLP-2の分泌を促進させることで、腸の炎症抑制作用、腸粘膜の増殖作用、腸粘膜のバリア機能の維持作用、消化吸収促進作用、腸の運動抑制作用などを増強することができ、腸管機能の恒常性維持効果や腸保護効果を高めることができる。

10

【0046】

5-3. 他の成分

本発明のGLP-2分泌促進用組成物は、その形態に応じて、環状ジペプチド又はその塩の他に、任意の添加剤、通常用いられる任意の成分を含有することができる。これらの添加剤及び/又は成分の例としては、ビタミンE、ビタミンC等のビタミン類、ミネラル類、栄養成分、香料などの生理活性成分の他、製剤化において配合される賦形剤、結合剤、乳化剤、緊張化剤（等張化剤）、緩衝剤、溶解補助剤、防腐剤、安定化剤、抗酸化剤、着色剤、凝固剤、又はコーティング剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0047】

5-4. 用途

本発明のGLP-2分泌促進用組成物は、前述の環状ジペプチド又はその塩を有効量含有するという特徴を有することによりGLP-2の分泌が促進されることで、腸の炎症を抑制する効果、腸粘膜を増殖させる効果、腸粘膜のバリア機能の維持する効果、消化吸収を促進する効果、腸の運動を抑制する効果等を奏することができる。その結果、腸管機能の恒常性を維持する効果や腸保護効果等が発揮される。従って、本発明の一態様は、特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有するGLP-2分泌促進用組成物であって、腸の炎症抑制作用、腸粘膜の増殖作用、腸粘膜のバリア機能の維持作用、消化吸収促進作用、又は腸の運動抑制作用を有する前記組成物である。さらに、本発明は、特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有するGLP-2分泌促進用組成物であって、腸管機能の恒常性維持作用、又は腸保護作用を有する前記組成物でもある。

20

30

【0048】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物は、例えば、前記環状ジペプチド又はその塩を含有する原料に、所望により溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、又は滑沢剤等を加えて、公知の方法に従って、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、又はカプセル剤等の固形剤や、通常液剤、懸濁剤、又は乳剤等の液剤等に製剤化することができる。これらの組成物はそのまま水等と共に服用することができる。また、容易に配合することが出来る形態（例えば、粉末形態や顆粒形態）に調製後、例えば、医薬品の原材料として用いることができる。

【0049】

本発明は、一例として、組成物の形態で提供することができるが、本形態に限定されるものではなく、例えば剤の形態で提供することもできる。また、前記剤をそのまま組成物として、或いは前記剤を含む組成物として提供することもできる。一例として、医薬等の形態で提供することができるが、本形態に限定されるものではない。本発明の組成物としては、医薬組成物、飲食品組成物、食品組成物、飲料組成物、化粧用組成物等が挙げられるが、これらに限定されない。食品組成物の限定的でない例として、機能性食品、健康補助食品、栄養機能食品、特別用途食品、特定保健用食品、栄養補助食品、食事療食用食品、健康食品、サプリメント、食品添加剤等が挙げられる。

40

【0050】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物は、治療的用途（医療用途）又は非治療用途（非

50

医療用途)のいずれにも適用することができる。具体的には、医薬品、医薬部外品及び化粧品等としての使用が挙げられ、また、薬事法上はこれらに属さないが、腸の炎症を抑制する効果、腸粘膜を増殖させる効果、腸粘膜のバリア機能の維持する効果、消化吸収を促進する効果、腸の運動を抑制する効果、腸管機能の恒常性を維持する効果、又は腸保護効果等を明示的又は暗示的に訴求する組成物としての使用が挙げられる。

【0051】

本発明は、別の側面では、GLP-2の分泌促進により発揮される機能の表示を付した、前記GLP-2分泌促進用組成物に関する。このような表示又は機能表示は特に限定されないが、例えば、「腸の炎症を抑える」、「腸粘膜を保護する」、「腸のバリア機能を高める」、「消化吸収を助ける」、「腸の過剰な働きを抑える」、又は「腸の健康を保つ」等が挙げられる。本発明において、当該表示及び機能表示のような表示は、組成物自体に付されてもよいし、組成物の容器又は包装に付されていてもよい。

10

【0052】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物は、その形態に応じた適当な方法で摂取することができる。摂取方法は、本発明の組成物が循環血中に移行できるのであれば特に限定はない。例えば、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、又はカプセル剤等の経口用固形製剤、内服液剤、又はシロップ剤等の経口用液体製剤、注射剤、外用剤、坐剤、又は経皮吸収剤等の非経口用製剤などの形態とすることができるが、これらに限定されない。なお、本明細書において「摂取」とは、摂取、服用、又は飲用等の全態様を含むものとして用いられる。

20

【0053】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物の適用量は、その形態、投与方法、使用目的及び投与対象である患者又は患獣の年齢、体重、症状によって適時設定され、一定ではない。本発明の組成物の有効ヒト摂取量としては、一定ではないが、例えば、体重50kgのヒトで一日あたり、好ましくは10mg以上、より好ましくは100mg以上である。また、投与は所望の投与量範囲内において、1日内において単回又は数回に分けて行ってもよい。投与期間も任意である。尚、ここで本発明の組成物の有効ヒト摂取量とは、ヒトにおいて有効な効果を示す環状ジペプチド又はその塩の合計摂取量のことであり、環状ジペプチドの種類は特に限定されない。

【0054】

本発明のGLP-2分泌促進用組成物の適用対象は、好ましくはヒトであるが、ウシ、ウマ、ヤギ等の家畜動物、イヌ、ネコ、ウサギ等のペット動物、又は、マウス、ラット、モルモット、サル等の実験動物であってもよい。ヒト以外の動物を対象に投与する場合、マウス1個体当たり約20gに対して1日あたりの使用量は、組成物中の有効成分の含有量、適用対象者の状態、体重、性別及び年齢等の条件により異なるが、通常、環状ジペプチド又はその塩の総配合量として、好ましくは10mg/kg以上、より好ましくは100mg/kg以上を摂取できる量にするとよい。

30

【0055】

6. GLP-2の分泌を促進するための環状ジペプチド又はその塩の使用

本発明の一態様は、アミノ酸を構成単位とする特定の環状ジペプチド又はその塩のGLP-2の分泌を促進するための使用である。好ましくは、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミンルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファニルリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファニルヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミンルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファニルアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミンルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニル

40

50

アラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミニルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シクロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミニルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミニルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミニルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミニルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩の、GLP-2の分泌を促進するための使用である。より好ましくは、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される3つ以上を含むものの、GLP-2の分泌を促進するための使用である。

【0056】

例えば、腸の炎症抑制、腸粘膜の増殖、腸粘膜のバリア機能の維持、消化吸収促進、腸の運動抑制、腸管機能の恒常性維持、又は腸保護等のための使用が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、当該使用は、ヒト又は非ヒト動物における使用であり、治療的使用であっても非治療的使用であってもよい。ここで、「非治療的」とは、医療行為、即ち、治療による人体への処理行為を含まない概念である。

【0057】

7. GLP-2の分泌を促進する方法

本発明の一態様は、GLP-2の分泌促進を必要とする対象に、特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分として治療有効量を投与することを含む、GLP-2の分泌を促進する方法を提供するものである。好ましくは、シクロメチオニルアルギニン〔Cyclo(Met-Arg)〕、シクログルタミニルアスパラギン酸〔Cyclo(Gln-Asp)〕、シクロアスパラギニルヒスチジン〔Cyclo(Asn-His)〕、シクロトリプトファンリシン〔Cyclo(Trp-Lys)〕、シクロアスパルチルプロリン〔Cyclo(Asp-Pro)〕、シクロトリプトファンヒスチジン〔Cyclo(Trp-His)〕、シクログルタミニルフェニルアラニン〔Cyclo(Gln-Phe)〕、シクロアルギニルプロリン〔Cyclo(Arg-Pro)〕、シクロトリプトファンアルギニン〔Cyclo(Trp-Arg)〕、シクロアスパラギニルメチオニン〔Cyclo(Asn-Met)〕、シクログリシルアラニン〔Cyclo(Gly-Ala)〕、シクロトレオニルリシン〔Cyclo(Thr-Lys)〕、シクロバリルプロリン〔Cyclo(Val-Pro)〕、シクロトレオニルアラニン〔Cyclo(Thr-Ala)〕、シクロアスパラギニルグルタミン酸〔Cyclo(Asn-Glu)〕、シクロトレオニルトレオニン〔Cyclo(Thr-Thr)〕、シクログルタミニルヒスチジン〔Cyclo(Gln-His)〕、シクロアスパラギニルアラニン〔Cyclo(Asn-Ala)〕、シクロアスパルチルアラニン〔Cyclo(Asp-Ala)〕、シクロトレオニルグルタミン酸〔Cyclo(Thr-Glu)〕、シクログルタミニルリシン〔Cyclo(Gln-Lys)〕、シクロリシルグリシン〔Cyclo(Lys-Gly)〕、シクロロイシルリシン〔Cyclo(Leu-Lys)〕、シク

ロロイシルプロリン〔Cyclo(Leu-Pro)〕、シクロフェニルアラニルセリン〔Cyclo(Phe-Ser)〕、シクロメチオニルプロリン〔Cyclo(Met-Pro)〕、シクロアラニルアラニン〔Cyclo(Ala-Ala)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Glu-Gly)〕、シクロセリルプロリン〔Cyclo(Ser-Pro)〕、シクログリシルプロリン〔Cyclo(Gly-Pro)〕、シクログルタミルグリシン〔Cyclo(Gln-Gly)〕、シクログリシルヒスチジン〔Cyclo(Gly-His)〕、シクロアラニルセリン〔Cyclo(Ala-Ser)〕、シクロヒスチジルプロリン〔Cyclo(His-Pro)〕、シクロアスパルチルセリン〔Cyclo(Asp-Ser)〕、シクログルタミニルトレオニン〔Cyclo(Gln-Thr)〕、シクロヒスチジルヒスチジン〔Cyclo(His-His)〕、シクロアスパラギニルプロリン〔Cyclo(Asn-Pro)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン〔Cyclo(Asn-Asn)〕、シクロアルギニルヒスチジン〔Cyclo(Arg-His)〕、シクロアルギニルバリン〔Cyclo(Arg-Val)〕、シクロリシルリシン〔Cyclo(Lys-Lys)〕、シクロアスパラギニルアルギニン〔Cyclo(Asn-Arg)〕、シクロアルギニルトレオニン〔Cyclo(Arg-Thr)〕、シクロアスパラギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Asn-Asp)〕、シクロトレオニルヒスチジン〔Cyclo(Thr-His)〕、シクロアスパルチルヒスチジン〔Cyclo(Asp-His)〕、シクロリシルプロリン〔Cyclo(Lys-Pro)〕、シクロプロリルトレオニン〔Cyclo(Pro-Thr)〕、シクロプロリルプロリン〔Cyclo(Pro-Pro)〕、シクロL-アラニルプロリン〔Cyclo(L-Ala-Pro)〕、シクロアルギニルグリシン〔Cyclo(Arg-Gly)〕、シクログルタミルセリン〔Cyclo(Gln-Ser)〕、シクロアスパラギニルトレオニン〔Cyclo(Asn-Thr)〕、シクロアスパラギニルグリシン〔Cyclo(Asn-Gly)〕、シクロアルギニルアスパラギン酸〔Cyclo(Arg-Asp)〕、シクロイソロイシルプロリン〔Cyclo(Ile-Pro)〕、及びシクログルタミルアスパラギン〔Cyclo(Gln-Asn)〕からなる群から選択される1つ又は2つ以上の環状ジペプチド又はその塩を有効成分として治療有効量を投与することを含む、GLP-2の分泌を促進する方法を提供する。より好ましくは、前記環状ジペプチド又はその塩から選択される3つ以上を含むものを有効成分として治療有効量を投与することを含む、GLP-2の分泌を促進する方法を提供する。

【0058】

尚、GLP-2分泌促進を必要とする対象とは、本発明のGLP-2分泌促進用組成物の前記適用対象と同様である。

【0059】

また、本明細書中において治療有効量とは、本発明の環状ジペプチド又はその塩を上記対象に摂取させた場合に、摂取していない対象と比較して、GLP-2分泌が増加することである。具体的な有効量としては、投与形態、投与方法、使用目的及び対象の年齢、体重、症状等によって適時設定され一定ではない。

【0060】

本発明の方法においては、前記治療有効量となるよう、前記特定の環状ジペプチド又はその塩をそのまま、或いは、特定の環状ジペプチド又はその塩を含有する組成物として投与してもよい。

【0061】

本発明の方法によれば、副作用を生じることなくGLP-2の分泌を促進することが可能になる。

【実施例】

【0062】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、これにより本発明の範囲を限定するものではない。当業者は、本発明の方法を種々変更、修飾して使用することが可能であり、これらも本発明の範囲に含まれる。

【0063】

実験条件

< 試薬 >

環状ジペプチドは化学合成した標品を使用した。Poly-L-Lysine 96-wellプレートはBecton Dickinson(BD)社より入手した。PBS(+）、抗生物質、Dulbecco's Modified Eagle's Med

10

20

30

40

50

ium (DMEM)、及び 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) は Cell Signaling 社より入手した。GLP-2 ELISA キットは Merck Millipore 社、Fetal bovine serum (FBS) は Sigma 社、Sitagliptin phosphate は Santa Cruz Biotechnology 社、大豆ペプチド(ハイニユートAM) は不二製油株式会社、茶葉は市販品を用いた。Sodium Dextran Sulfate 5000 (DSS) は和光純薬工業株式会社、注射用水は大塚製薬株式会社よりそれぞれ入手して使用した。また、ヒト腸管細胞株である NCI-H716 細胞は、ATCC 社より譲渡されたものを用いた。

【0064】

<統計解析>

以降の実施例において、データは平均値 ± 標準誤差で表示した。統計学的検定は、実施例 1 及び 2 では Student's t-test を用いた。結果における「*」は、 $p < 0.05$ の有意差があることを示す。尚、これらの解析は全て SPSS for Windows release 17.0 (SPSS 社製) を用いて実施した。

【0065】

実施例 1：環状ジペプチドを用いた in vitro GLP-2 分泌促進作用の評価
環状ジペプチドの内、水溶性の高い 92 種を選択し、本実験に用いた。DMEM 培地 (10% FBS、2 mM グルタミン、1% 抗生物質添加済) に懸濁させた NCI-H716 細胞を Poly-L-Lysine 96 well プレートに 0.5×10^5 cells/well で 100 μ L ずつ播種し、CO₂ インキュベーター (espec 社製) で 48 時間培養した。PBS (+) で洗浄後、各環状ジペプチドを添加した PBS (+) 溶液 (Sitagliptin phosphate 添加済) 100 μ L を細胞に添加した。各環状ジペプチドの最終濃度は 10 mM とし、Sitagliptin phosphate の最終濃度は 10 μ M として実験を行った。添加後 1 時間で添加溶液を回収し、GLP-2 ELISA キットを用いて溶液中の GLP-2 分泌量を測定した。解析は環状ジペプチドを添加していない群の GLP-2 分泌量を 100 としたときの相対値を用いた。尚、本実験は $n = 3$ で行った。結果を表 1 に示す。

【0066】

10

20

【表 1】

化合物	対照群を100とした相対値		p値 (vs 対照群)	化合物	対照群を100とした相対値		p値 (vs 対照群)
	平均値	標準誤差			平均値	標準誤差	
Cyclo(Met-Arg)	276	4	0.000	Cyclo(Gly-Pro)	169	9	0.001
Cyclo(Gln-Asp)	271	4	0.000	Cyclo(Gln-Gly)	166	37	0.075
Cyclo(Asn-His)	265	4	0.000	Cyclo(Gly-His)	165	20	0.018
Cyclo(Trp-Lys)	228	59	0.051	Cyclo(Ala-Ser)	162	7	0.002
Cyclo(Asp-Pro)	225	16	0.003	Cyclo(His-Pro)	155	13	0.009
Cyclo(Trp-His)	220	28	0.010	Cyclo(Asp-Ser)	147	48	0.192
Cyclo(Gln-Phe)	220	46	0.034	Cyclo(Gln-Thr)	144	47	0.201
Cyclo(Arg-Pro)	218	16	0.001	Cyclo(His-His)	141	46	0.211
Cyclo(Trp-Arg)	218	56	0.052	Cyclo(Asn-Pro)	138	49	0.241
Cyclo(Asn-Met)	214	15	0.001	Cyclo(Asn-Asn)	136	48	0.252
Cyclo(Gly-Ala)	213	55	0.054	Cyclo(Arg-His)	133	47	0.263
Cyclo(Thr-Lys)	213	55	0.054	Cyclo(Arg-Val)	129	34	0.225
Cyclo(Val-Pro)	210	27	0.008	Cyclo(Lys-Lys)	129	15	0.079
Cyclo(Thr-Ala)	210	15	0.001	Cyclo(Asn-Arg)	127	18	0.113
Cyclo(Asn-Glu)	210	15	0.001	Cyclo(Arg-Thr)	127	34	0.240
Cyclo(Thr-Thr)	210	15	0.001	Cyclo(Asn-Asp)	125	18	0.129
Cyclo(Gln-His)	210	27	0.008	Cyclo(Thr-His)	124	33	0.256
Cyclo(Asn-Ala)	205	26	0.009	Cyclo(Asp-His)	122	17	0.146
Cyclo(Asp-Ala)	205	26	0.009	Cyclo(Lys-Pro)	114	8	0.237
Cyclo(Thr-Glu)	205	43	0.035	Cyclo(Pro-Thr)	110	23	0.346
Cyclo(Gln-Lys)	203	60	0.082	Cyclo(Pro-Pro)	109	7	0.210
Cyclo(Lys-Gly)	188	44	0.061	Cyclo(L-Ala-Pro)	108	7	0.213
Cyclo(Leu-Lys)	187	42	0.062	Cyclo(Arg-Gly)	106	7	0.270
Cyclo(Leu-Pro)	179	18	0.008	Cyclo(Gln-Ser)	106	7	0.270
Cyclo(Phe-Ser)	172	10	0.002	Cyclo(Asn-Thr)	106	7	0.270
Cyclo(Met-Pro)	172	17	0.008	Cyclo(Asn-Gly)	106	7	0.270
Cyclo(Ala-Ala)	172	9	0.002	Cyclo(Arg-Asp)	104	27	0.445
Cyclo(Glu-Gly)	171	42	0.085	Cyclo(Ile-Pro)	103	15	0.445
Cyclo(Ser-Pro)	170	29	0.050	Cyclo(Gln-Asn)	102	27	0.471

【0067】

実施例 2：大豆又は茶ペプチド熱処理物による *in vitro* GLP-2 分泌促進作用の評価

(2-1) 大豆ペプチド熱処理物の調製

植物由来ペプチドとして大豆ペプチドを用い、液体中にて高温高压処理して大豆ペプチド熱処理物を製造した。具体的には、大豆ペプチド（ハイニユートAM、不二製油社製）3gに、それぞれ15mlの蒸留水を加え、オートクレーブ（トミー精工社製）に入れて、135℃、0.31MPa、3時間の高温高压処理を加えた。

【0068】

(2-2) 茶ペプチド熱処理物の調製

植物体として、鹿児島県産の一番茶茶葉（品種：やぶきた、全窒素：6.3%）を用いた。この茶葉に対して、まず、水溶性タンパク質を低減する前処理（3回の前抽出）を行った。即ち、茶葉10gに対して、熱湯200gを加えて適宜攪拌し、5分間抽出を行った。抽出終了後、140メッシュで濾過し、抽出残渣（茶滓）を回収した。この茶滓に対して、200gの熱湯を注ぎ5分間抽出を行って茶滓を回収した。再度、この茶滓に対して同様に抽出処理を行い茶滓を回収した。

【0069】

次に、この前抽出を行った茶葉（茶滓）に対して、酵素による分解処理を行った。茶滓（全量）に対して50%の湯を200g注ぎ、プロテアーゼ（商品名：プロチンNY100、大和化成社製）を1g添加し、攪拌子で攪拌（300rpm）しながら、55℃のウォーターバス内にて3時間反応させた。その後、95℃、30分間保持して酵素を失活させた。

【0070】

この酵素処理液を固液分離せずに茶葉液体混合物の形態で、加熱処理を施した。加熱処理は、オートクレーブ（トミー精工社製）に入れて、135℃、3時間の高温高压流体に

10

20

30

40

50

よる加熱処理とした。処理後の液体を140メッシュでろ過し、茶ペプチド熱処理物を得た。

【0071】

(2-3)大豆又は茶ペプチドの熱処理物による *in vitro* GLP-2分泌促進作用の評価

大豆ペプチド、大豆ペプチド熱処理物、茶ペプチド、茶ペプチド熱処理物又は陽性対照であるTPA添加による *in vitro* GLP-2分泌促進作用を評価した。DME M培地(10%FBS、2mMグルタミン、1%抗生物質添加済)に懸濁させたNCI-H716細胞をPoly-L-Lysine 96 wellプレートに 0.5×10^5 cells/wellで100 μ Lずつ播種し、CO₂インキュベーター(espec社製)で48時間培養した。その後、PBS(+)で洗浄後、大豆ペプチド、大豆ペプチド熱処理物、茶ペプチド、茶ペプチド熱処理物又はTPAを添加したPBS(+)溶液(Sitagliptin phosphate添加済)100 μ Lを細胞に添加した。大豆ペプチド及び大豆ペプチド熱処理物の最終濃度は2.0%、茶ペプチド及び茶ペプチド熱処理物の最終濃度は3.0%、TPAの最終濃度は1 μ Mとして実験を行った。尚、Sitagliptin phosphateの最終濃度は10 μ Mである。添加後1時間で添加溶液を回収し、GLP-2 ELISAキットを用いて添加溶液中のGLP-2分泌量を測定した。結果は未処理群(control群)のGLP-2分泌量を100としたときの相対値で評価した。尚、本実験はn=6で行った。

【0072】

結果を図1及び図2に示す。実験の結果、図1に示す通り、大豆ペプチド添加によるGLP-2分泌促進効果は、陽性対照であるTPA(最終濃度1 μ M)と同程度であったが、大豆ペプチド熱処理物添加によるGLP-2分泌促進効果は、大豆ペプチド添加時やTPA添加時と比較して顕著に高いことが示された。

【0073】

同様の結果は茶ペプチド熱処理物においても認められた。具体的には、図2に示す通り、茶ペプチド添加によるGLP-2分泌促進効果は、陽性対照であるTPA(最終濃度1 μ M)と同程度であったが、茶ペプチド熱処理物添加によるGLP-2分泌促進効果は、茶ペプチド添加時やTPA添加時と比較して顕著に高いことが明らかとなった。

【産業上の利用可能性】

【0074】

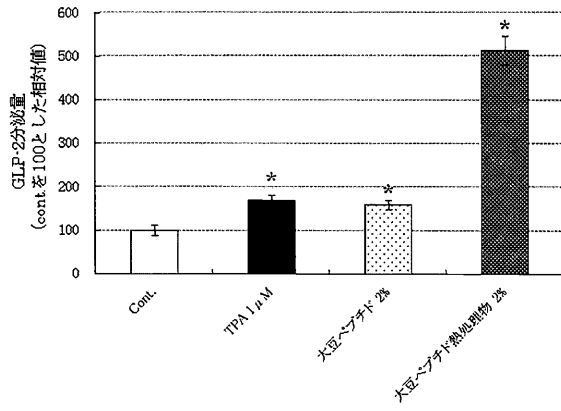
本発明は、特定の環状ジペプチド又はその塩を有効成分として含有するGLP-2分泌促進用組成物を提供するものである。従って、本発明は、腸の炎症抑制、腸粘膜の増殖、腸粘膜のバリア機能の維持、消化吸収促進、腸の運動抑制、腸保護等に資する新たな手段を提供することができるため、産業上の利用性が高い。

10

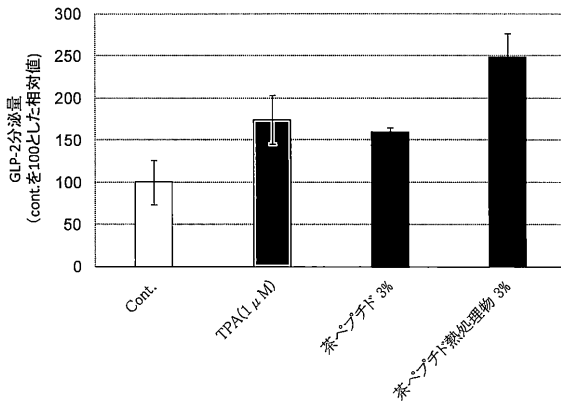
20

30

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 1/14 (2006.01)		A 6 1 P 1/14
A 6 1 K 36/48 (2006.01)		A 6 1 K 36/48
A 6 1 K 36/82 (2006.01)		A 6 1 K 36/82
A 6 1 K 36/899 (2006.01)		A 6 1 K 36/899
A 6 1 K 35/20 (2006.01)		A 6 1 K 35/20
C 0 7 K 5/12 (2006.01)		C 0 7 K 5/12
A 6 1 K 135/00 (2006.01)		A 6 1 K 135:00

(72)発明者 開 菜摘

京都府相楽郡精華町精華台 8 - 1 - 1 サントリーワールドリサーチセンター内

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 0 0 7 4 7 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 2 0 0 0 0 0 (W O , A 1)
Peptides, 2011, Vol.32, No.5, pp.946-955

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 5 / 7 6 8

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S
(S T N)

日経テレコン